



CONSILIUL NATIONAL
PENTRU
ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENȚII ȘI MARCI

O. S. I. M.

16907

Grupa 9 Nr. curent: 26764

DESCRIEREA INVENȚIEI 75530

(61) Complementară la invenția nr. 1

(21) Dosar nr.: 96646

(22) Data înregistrării: 19.02.1979

(30) Prioritate convențională:

(51) Int. Cl.: C 07, C 127/19

(32) Data:

(33) Țara:

(31) Certificat nr.:

(45) Data publicării: 28.02.1981

(71) Solicitant:

Institutul de cercetări
chimico-farmaceutice,
București

(72) Inventator:

dr. Ing. Corneliu Oniscu,
Ing. Doru Nicoară,
oșez Victoria,
Ing. Gabriela Funteru,
București

(73) Titular:

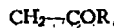
Institutul de cercetări
chimico-farmaceutice,
București

Ureidele acidului 4-sulfonamido-fenilacetic și procedeu de preparare a lor

Prezenta invenție se referă la ureidele acidului 4-sulfonamido-fenilacetic și la un procedeu de preparare a lor.

Se cunoaște ureida acidului fenilacetic (fenacemid) obținută prin clorurarea acidului fenilacetic cu clorură de tionil și condensare cu uree.

Ureidele acidului 4-sulfonamido-fenilacetic, conform invenției, extind gama de produse cu acțiune fiziologică și au formula generală I,



în care R reprezintă —OH sau —NH—CO—NH₂, acestea fiind substanțe cu proprietăți anticonvulsivante și hipoglicemizante, cu puncte de topire de 135°C respectiv 202°C.

Procedeu de prepararea ureidelor acidului 4-sulfonamido-fenilacetic cu formula generală I, constă în aceea că, în

prima treaptă acidul 4-sulfonamido-fenilacetic se condensează cu uree, în prezența cianatului de potasiu și a hidroxidului de sodiu în mediu de apă-acetonă, pH-ul fiind cuprins între 8,5 și 9, temperatura de reacție fiind de 70...80°C, rezultând 4-sulfonilureida acidului fenilacetic care, în a doua treaptă, se condensează cu uree în mediu de anhidridă acetică, la temperatura de 40...80°C raportul molar 4-sulfonilureida acidului fenilacetic: uree fiind de 4:3:1, rezultând astfel 4-sulfonil-ureido-fenilacetilureida care se separă prin procedee cunoscute.

Se dă mai jos un exemplu de aplicare a invenției.

Într-un balon prevăzut cu termometru, agitator, pîlnie de picurare și un tub cu CaCl₂ anhidru se introduc 81,9 g acid clorsulfonic. Se răcește acidul clorsulfonic la 5°C, pe baie cu gheață, și apoi se adaugă, timp de 30 min, din pîlnia de picurare 16,4 g ester fenilacetic.

După ce s-a adăugat esterul se ridică treptat temperatura la 55...60°C și se

PREȚUL LEI 14.324

menține la această temperatură timp de 1,5... 2 h, sub agitare continuă.

După 1,5... 2 h, când masa de reacție nu mai spumează, se toarnă amestecul peste gheață, pentru distrugerea excesului de acid clorsulfonic. Sulfoclorura formată se separă prin decantare, se spală de 2... 3 ori cu apă, se dizolvă în puțină acetonă și se amidează cu amoniac (raportul molar sulfo-clorură : amoniac 1 : 2).

Esterul etilic al acidului 4-sulfonamido-fenilacetic precipitat, prin diluarea masei de reacție cu 300 ml apă, se separă prin filtrare.

Hidroliza esterului se face în soluție de NaOH 20% (raport molar ester : NaOH 1 : 2) timp de 40... 60 min, la temperatura de fierbere a soluției, iar acidul fenilacetic 4-sulfonamidat se separă prin precipitare cu HCl sau H₂SO₄ diluat.

Produsul se recrystalizează din apă. Punctul de topire al acidului 4-sulfonamido-fenilacetic recrystalizat este 170... 171°C.

Într-un balon de 250 cm³ prevăzut cu agitator mecanic, refrigerent și termometru, se introduc 21,5 g acid 4-sulfonamido-fenilacetic în 100 cm³ acetonă și se adaugă apoi 25 cm³ soluție NaOH 20%, pînă la completă dizolvare a produsului (I), pH-ul soluției trebuie să fie 8,5... 9).

Se dizolvă 11 g cianat de potasiu în 25 cm³ apă și se adaugă peste soluția acetonă — acid 4-sulfonamido-fenilacetic (raportul între acetonă și apă este 2 părți acetonă la 1 parte apă). Se încălzește pe baie de apă la 70... 80°C și se menține timp de 1,5... 2 h, după care se distilează acetonă, iar 4-sulfonilureida acidului fenilacetic se separă prin acidulare cu acid clorhidric sau sulfuric diluat, de preferință acid sulfuric 50% (pH 1... 1,5).

Pentru obținerea 4-sulfonilureido-fenilacetilureidei, pleacă de la acidul 4-sulfonilureido-fenilacetic.

Într-un balon cu capacitatea de 250 cm³, prevăzut cu agitator mecanic, termometru și refrigerent, se introduc 26,8 g acid 4-sulfonilureido-fenilacetic și 6 g uree. Se adaugă apoi 60 cm³ anhidridă acetică (adăugarea se face la temperatura de 20°C).

Se încălzește cu precauție, la 40°C, sub agitare și se menține astfel, timp de 40 min.

Se încălzește apoi la 70... 80°C și se menține timp de 40... 50 min iar apoi 2 h la 60... 65°C.

Se distilează amestecul de acid acetic și anhidridă acetică, sub vid, la temperatura de 50... 60°C, iar din reziduu rămas la distilare, precipită prin răcire 4-sulfonilureido-fenilacetilureea (III) care se separă prin filtrare.

Precipitatul de pe filtru se spală alternativ cu soluție 5% NaHCO₃ și apă, pînă la dispariția reacției acide la roșu de Congo.

Acidul 4-sulfonilureido-fenilacetic (II) se recrystalizează din apă la temperatura de 70... 80°C și se tratează cu cărbune activ, pentru purificare. Produsul pur are punct de topire 135°C.

Dacă se pleacă de la compusul (II) purificat și se folosește uree pură, produsul (III) nu necesită purificare. Compusul (II) nereacțional se separă de produsul (III) prin spălare cu soluție 5% de NaHCO₃.

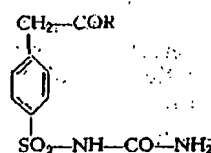
Produsul (III) pur are punct de topire 202°C.

Procedeu, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- tehnologie de obținere ușor accesibilă;
- produși puțin toxici;
- spectru mai larg de acțiune în raport cu produsele existente.

Revențicări

1. Ureidele acidului 4-sulfonamido-fenilacetic, caracterizate prin aceea că au formula generală I,



în care R reprezintă —OH sau —NH—CO—NH₂, acestea fiind substanțe cu proprietăți anticonvulsivante și hipoglicemizante cu puncte de topire de 135, respectiv, 202°C.

2. Procedeu de preparare a ureidelor acidului 4-sulfonamido-fenilacetic cu formula generală I, caracterizat prin aceea că, în prima treaptă, acidul 4-sulfonamido-fenilacetic se condensează cu uree, în prezența cianatului de potasiu și a hidroxidului de sodiu în mediu de apă-acetonă, pH-ul fiind cuprins între 8,5

...9, temperatura de reacție fiind de 70...80°C, rezultând 4-sulfonilureida acidului fenilacetic care, în a doua treaptă, se condensează cu uree, în mediu de anhidridă acetică, la temperatura de 40...80°C, raportul molar 4-sulfonilureida acidului fenilacetic : uree fiind de 4,3 : 1,

rezultând astfel 4-sulfonil-ureido-fenil-acetilureida care se separă prin procedee cunoscute.

(56) Referințe bibliografice

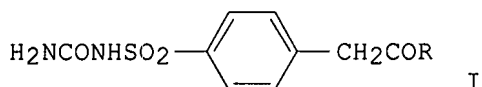
Chemical Abstracts, vol. 55/1961 :
: 3523 b

Președinte comisie invenții : Ing. Alexandra Voicu

Examinator : Ing. Alexandrina Banu

L8 ANSWER 1 OF 1 CASREACT COPYRIGHT 2007 ACS on STN
 AN 99:139533 CASREACT
 TI 4-(Ureidosulfonyl)phenylacetic acid and its ureide.
 IN Oniscu, Corneliu; Nicoara, Doru; Funieru, Gabriela
 PA Institutul de Cercetari Chimico-Farmaceutice, Rom.
 SO Rom., 3 pp.
 CODEN: RUXXA3
 DT Patent
 LA Romanian
 IC C07C127-19
 CC 25-19 (Benzene, Its Derivatives, and Condensed Benzenoid Compounds)
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	RO 75530	A2	19810228	RO 1979-96646	19790219
PRAI	RO 1979-96646		19790219		
GI					



AB Phenylacetic acid derivs. I (R = OH, NHCONH₂), useful as anticonvulsants and antidiabetics (no data), were prepared Thus, 4-(H₂NSO₂)C₆H₄CH₂CO₂H reacted with KOCN to yield I (R = OH), and the latter was heated with urea in Ac₂O to give I (R = NHCONH₂).

ST phenylacetamide ureidosulfonyl prepn anticonvulsant;
 ureidosulfonylphenylacetic ureide prepn anticonvulsant; antidiabetic
 ureidosulfonylphenylacetic ureide prepn

IT Anticonvulsants and Antiepileptics
 Antidiabetics and Hypoglycemics
 ((ureidosulfonyl)phenylacetic acid and ureide derivative)

IT 7664-41-7, reactions
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (amidation by, of (carbethoxymethyl)benzenesulfonyl chloride)

IT 57-13-6, reactions
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (amidation by, of phenylacetic acid derivative)

IT 101-97-3
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
 (chlorosulfonylation of)

IT 87202-52-6P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation and amidation of, by ammonia)

IT 87202-53-7P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation and amidation of, by urea)

IT 22958-64-1P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation and reaction of, with potassium cyanate)

IT 836-13-5P
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT